

Az angiogén utak gátlása bevacizumabbal az emlőrák kezelésében

Tóth Judit, Gonda Andrea, Szántó János

Az új erek képződése – angiogenezis – a tumoros progresszió és a metasztázisképződés fontos tényezője. A vascularis növekedési faktor (VEGF) több ponton is szerepet játszik a daganatos folyamatokban, így optimális célpontnak tűnik az emlődaganat kezelésében is. A VEGF plazmaszintje a betegség korai stádiumaiban magasabb, ezért az anti-VEGF hatású szerek alkalmazása a metasztatikus emlődaganat (MBC) első vonalbeli kemoterápiájában ajánlott.

A III. fázisú, E2100 számú vizsgálat a heti kis dózisban adott paclitaxel-monoterápia vagy a specifikus humanizált anti-VEGF monoklonális antitest – bevacizumab (Avastin) – együttes alkalmazását vizsgálta a korábban kezelésben nem részesült, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban. Az eredmények alapján a kombináció a progressziómentes túlélést minden alcsoportban megduplázta.

A bevacizumab jól tolerálható. A leggyakoribb mellékhatások – magas vérnyomás, proteinuria és sebgyógyulási zavar – a vizsgálatban többségében 1-2. erősségűnek bizonyultak. Törzskönyvezése a metasztatikus emlőrák terápiájában új, reménykeltő lehetőség.

Az áttétes emlőrák kezelésében további esély a bevacizumab kombinációban adása más kemo-terapeutikumokkal és egyéb célterápiás szerekkel. Jelenleg is folynak III. fázisú vizsgálatok különböző betegségstádiumokban és különböző gyógyszer-kombinációkkal.

**vascularis növekedési faktor (VEGF),
áttétes emlőrák, bevacizumab**

ANTI-VEGF THERAPY WITH BEVACIZUMAB IN BREAST CANCER

The growth of new blood vessels, angiogenesis is important for tumour progression and metastasis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays multiple roles in cancer development. Due to it the VEGF seems to be an optimal therapeutic target in breast cancer therapy. The plasma level of this growth factor is highest early in disease suggests that anti-VEGF agents may provide their greatest benefit in first-line chemotherapy with metastatic breast cancer (MBC). A phase III trial, E2100 evaluated weekly paclitaxel with or without bevacizumab (Avastin), the specific humanised anti-VEGF monoclonal antibody in patients with previously untreated locally recurrent or MBC, doubling of progression-free survival for all patient subgroups.

Bevacizumab is generally well tolerated. The most common adverse events observed in trials hypertension, proteinuria, and wound-healing complications, most of which are grade 1-2 in severity.

The registration of bevacizumab for MBC therapy brings new hope for patients.

Novel approach of bevacizumab for MBC would be combination chemotherapy and different targeted therapies. Phase III clinical trials of bevacizumab are ongoing in different stages in different settings.

**vascular endothelial growth factor (VEGF),
metastatic breast cancer (MBC), bevacizumab**

dr. Tóth Judit (levelező szerző/correspondent), dr. Gonda Andrea, dr. Szántó János:
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Onkológiai Tanszék, Debrecen/
Debrecen University, Medical and Health Science Centre;
H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: jutoth@med.unideb.hu

Érkezett: 2008. június 30. Elfogadva: 2008. szeptember 2.

Magyarországon minden évben hozzávetőleg 2600 nő hal meg emlődaganat következtében. Ez nem éppen alacsony szám, de ha emellett figyelembe vesszük azt a körülbelül 60-70 ezer olyan nőt, akinek az anamnézisében valaha rosszindulatú emlődaganat diagnózisa szerepelt – vagy szerepel jelenleg is –, akkor tudjuk, hogy hatékony gyógyító eszközeink vannak. A sebészeti és a sugárterápiás technikák fejlődése vitathatatlan, azonban a szisztémás gyógyszeres kezelés nyújtotta előnyök jelentettek igazi áttörést az emlődaganat kezelésében.

Az egyénre szabott kemoterápiával egyre többet tudunk segíteni a betegeknek.

Amikor a daganat kimutatható távoli áttéteket ad, a szisztémás kezelés egyértelműen elengedhetetlen; azonban az is ismert, hogy az igen korai stádiumú, kisméretű emlődaganatok jelentős százalékában már a felismerés pillanatában szintén kialakultak közeli és távoli mikrometasztázisok. Ezek gyógyszeres kezelés nélkül rövidebb-hosszabb idő után képalkotókkal is kimutatható nagyságot érhetnek el, jelentősen kockáztatva a beteg hosszú távú túlélését.

Metasztázisok esetén palliatív kezelést, a műtét után képalkotó vizsgálatokkal daganatmentes betegnél úgynevezett adjuváns terápiát alkalmazunk. Három gyógyszeres kezelési típus bizonyult hatékonynak emlődaganatok esetében:

- kemoterápia,
- célzott terápiák (köztük a hormonterápia is),
- az érképződés (angiogenezis) gátlása.

Évtizedek óta kihasználjuk a kemoterápia adta lehetőségeket, mind a metastatikus, mind az adjuváns ke-

zelések során. A különböző kombinációk eltérő mértékben befolyásolják a progresszióig eltelt időt vagy a betegségmentes túlélést. E téren óriási a szakirodalom; az emlődaganatok altípusokba sorolásával, az egyénre szabott kemoterápiával egyre többet tudunk segíteni a betegeknek.

A kemoterápia – hatásából adódóan – a szervezetben jelen lévő összes osztódó sejtet károsíthatja, vagyis a vérképzésben részt vevő sejtek, a nyálkahártyák, a bőr természetes regenerációjának gátlása miatt alkalmazásuk limitált, behatárolt.

Az úgynevezett célzott terápiák a daganatbiológiai kutatások eredményeit hasznosítják. Lényegük, hogy megtaláljuk azt az egyetlent, kizárólag az adott daganatra jellemző kulcspontot, amelyet blokkolva leállítható a daganatos proliferáció. Mindezek következményeként a felresiklott sejtciklus visszatér a normális mederbe, a daganatsejt nem osztódik tovább, így előbb-utóbb bekövetkezik a természetes sejthalál, az apoptózis. Az emlődaganatok esetében változó mértékben jelen lévő, de két egyértelmű célpontot sikerült azonosítani: a hormonreceptorokat és az epidermalis növekedési faktor receptorcsalád 2-es típusát (HER-2-receptor).

A hormonterápiát elméleti alapok ismerete nélkül, klinikai megfigyelések alapján több mint egy évszázada alkalmazzuk. Eredményessége mellett fontos megemlíteni kedvező mellékhatásprofilját.

Mind az áttétes emlődaganat kezelésében, mind az adjuváns terápiában megjelent a HER-2-receptor ellen ható, blokkoló monoklonális antitest, a trastuzumab (Herceptin), amely képes gátolni a daganatos proliferációban kulcsszerepet játszó jelátvitelt.

Ugyanezen receptor sejten belüli alegysége jelenti a másik célpontot a metastatikus emlőrák kezelésében alkalmazható tirozinkináz-gátló (TK-gátló) lapatinib esetében is.

Régen a figyelem középpontjába került a daganatok táplálásában szerepet játszó vasculatúra; az alap kutatás sok érdekes információt szolgáltatott. Több daganat, köztük az emlőrák esetében is az utóbbi egy évben épülhetett be a terápiába a vascularis endothelialis növekedési faktort (VEGF) gátló kezelés.

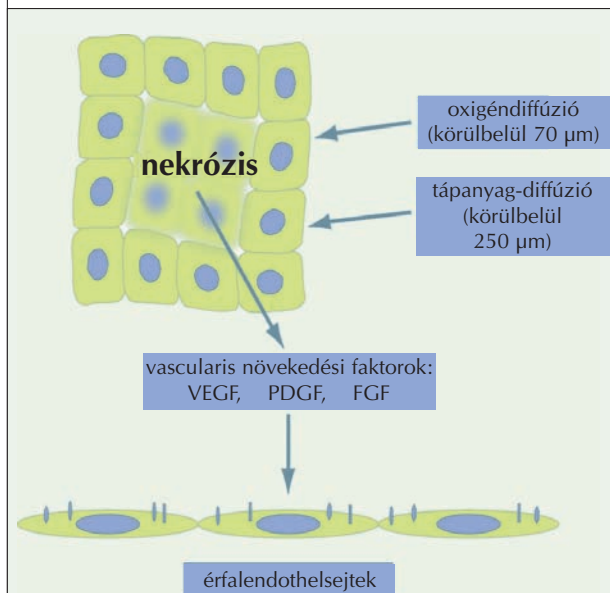
Angiogenezis a daganatban

A daganat a növekedése során kezdetben diffúzió útján jut a környezetéből oxigénhez és életfontosságú tápanyagokhoz. Az oxigén körülbelül 70 μm , az egyéb tápanyagok pedig mintegy 200-250 μm távolságig képesek diffundálni erek nélkül. Így a daganat nem nőhet 0,5-1 mm-nél nagyobbra. Belsejében nekrozis alakul ki, több angiogenetikus citokin szabadul fel, így például a VEGF, a fibroblast növekedési faktor (FGF), a transzformáló növekedési faktor α és β (TGF- α , β).

A növekedési faktorok – kapcsolódva az erek megfelelő receptoraihoz – elindítják az új erek képződését, az endothelsejtek osztódását, fokozzák a bazálmembrán permeabilitását a csontvelő pericyta-progenitor sejtjei számára. A folyamat végeredményeként kiépül a

1. ÁBRA

Daganatos angiogenezis. A daganatokból felszabaduló citokinek az erek specifikus receptoraihoz kötődve érproliferációt indítanak el



FGF: fibroblast növekedési faktor; PDGF: trombocytáereditű növekedési faktor; VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor

daganatok új érhalózata, amely az osztódó sejteket oxigénnel, tápanyaggal látja el, lehetőséget adva a kóros sejtek további növekedésére (1) (1. ábra).

A daganatos érhalózat különbözik a normális kapilárishalózatától: kaotikus felépítésű, permeabilitása fokozott, ezért az extravasculáris nyomás magasabb a normális szövetekénél, megakadályozva ezzel több gyógyszer, például a kemoterápiás szerek szövetekbe, daganatba jutását is (2, 3). Gyakran bővebben hálózta át a daganatot, azonban mégsem alkalmas megfelelő funkciót ellátni. Tény azonban, hogy amikor kialakul az új érszerkezet, a daganat erőre kap, növekedésében hirtelen ugrásszerű változás áll be. Az addig egy helyben maradó daganat vagy áttétes csomó nemcsak nagyobbra nőhet, hanem a leszakadt daganatsejtek – a véráram vagy a nyirokerek útján – szóródhatnak. Általában ez a pont a „gyógyíthatóság” határa, de mindenképpen megnehezíti a kezelést.

Az angiogenetikus citokinek közül a daganatok fejlődésében döntő szerepet képvisel a VEGF. Egészséges felnőtt esetében jelentősége csekély, az emelkedett szérumszintek hátterében – a sebgyógyulás és a terhesség kivételével – gyakorlatilag csak és kizárólag kóros folyamatokat találunk (4, 5).

Az anti-VEGF-kezelés egyik lehetséges módja, ha specifikus monoklonális antitesttel gátoljuk a keringő VEGF-nek a receptorokhoz való kötődését. Állatkísérletekben bizonyították, hogy a xenograft növekedése gátolható az anti-VEGF tulajdonságú bevacizumab-monoterápiával (Avastin) (6).

A VEGF mediálta angiogenesis gátlása

Az állatkísérletek tanulságai alapján első, II. fázisú human vizsgálatban korábban sokszorososan előkezelte, áttétes emlődaganatos betegeknél alkalmaztak 3 mg/ttkg, 10 mg/ttkg vagy 20 mg/ttkg dózisban bevacizumabot (7). A legnagyobb terápiás választ (5/75) a betegek 6,7%-ánál a 10 mg/ttkg kéthetenkénti adagolásnál észlelték. A válasz átlagos ideje 5,5 hónapnak bizonyult – ennél a sokszorososan előkezelte betegcsoportnál ez figyelemre méltó eredménynek tekinthető.

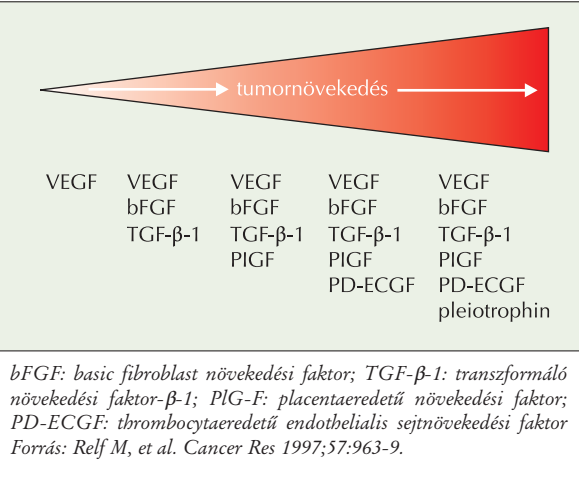
Ezt követően a bevacizumabot kemoterápiával kombinálták. Miller és munkatársai III. fázisú vizsgálatban capecitabin mellett kéthetenként 15 mg/ttkg bevacizumabot alkalmaztak, szintén sokszorososan előkezelte betegeken (8). Bár a vizsgálatban a válaszadás mértékében különbséget találtak a kombinációs karon [19,8% (95%-os konfidenciaintervallum (CI): 14,7–25,0) versus 9,1% (95% CI: 5,4–12,9)], azonban sem a progresszióig eltelt időben (PFS), sem a teljes túlélésben (OS) nem mutatkozott szignifikáns különbség.

Azon kívül, hogy a biztonságosság és hatékonyság szempontjából körvonalazódott az optimális dózis, számtalan kérdés merült fel az ideális betegbevonást illetően.

A számtalan angiogenetikus faktor – a daganatos betegség kiterjedtségétől függően – eltérő szerepet játszik

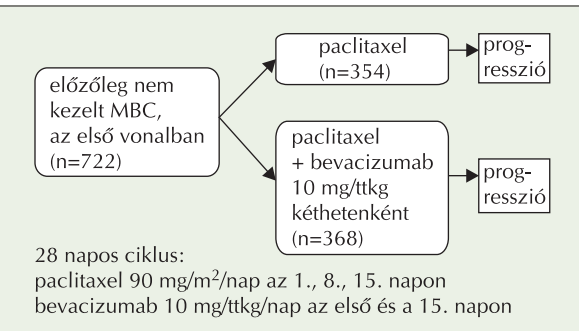
2. ÁBRA

A keringő angiogenetikus faktorok szerepe a daganattömeg függvényében. Kezdetben az angiogenetikus citokinek között arányaiban meghatározó a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF). A folyamat előrehaladtával más citokinek is belépnek a folyamatba, így a VEGF szerepe csökken



3. ÁBRA

Első vonalbeli bevacizumab-paclitaxel kezelés metasztatikus emlőrákban (MBC). III. fázisú vizsgálat (E2100)



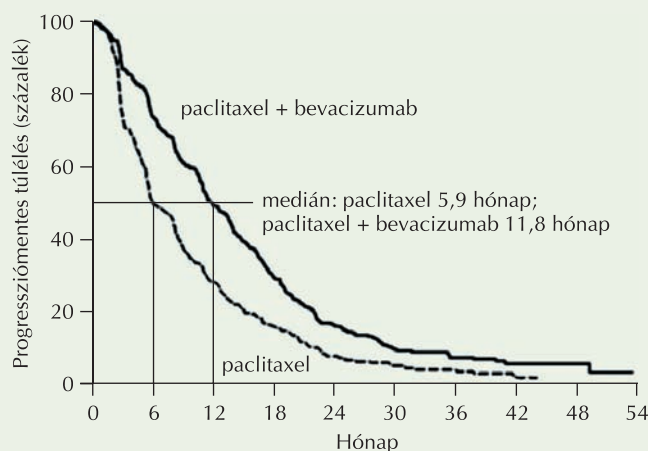
hat a betegség lefolyásában. Így a specifikusan VEGF-hez kötődő bevacizumab hatékonysága is más lehet korai és más előrehaladott metasztatikus emlőrák esetében. Relf és munkatársainak vizsgálatai mutattak rá arra, hogy kisebb daganattömeg esetében a VEGF szerepe dominál, majd az idő előrehaladtával jelentősége arányaiban csökken (9) (2. ábra).

Miller és munkatársai ésszerű megfontolások alapján az emlődaganat kezelésében sikerrel alkalmazott taxánok mellé a metasztatikus első vonalbeli terápiában próbálták ki a bevacizumabot (10). Az E2100 számmal jelölt vizsgálatban paclitaxel heti kis dózisú adagolása mellé alkalmaztak bevacizumabot, kéthetenként 10 mg/ttkg dózisban. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt. 2001. december–2004. május között 722 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegeket véletlenszerűen válogatták be két karba (3. ábra).

A paclitaxel-bevacizumab kar betegei esetében – összehasonlítva a paclitaxel-monoterápiával – szignifi-

4. ÁBRA

Az E2100 számú vizsgálat eredményei: progressziómentes túlélés (PFS) hónapokban



Forrás: Miller K, et al. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.

kánsan nőtt a progressziómentes túlélés (medián 11,8 vs. 5,9 hónap; HR: 0,60; $p < 0,001$). Az objektív válasz-ráta is javult bevacizumab hozzáadásával (36,9% vs. 21,2%, $P < 0,001$) (4. ábra).

A teljes túlélésben nem mutatkozott különbség (medián 26,7 vs. 25,2 hónap; HR: 0,88; $P = 0,16$), de az egyéves analízisnél a kombinációs karon több beteg volt életben, mint a paclitaxel-monoterápiás karon (81,4% vs. 74,0%; $P = 0,017$).

Figyelmet érdemel az alcsoport-analízisek eredménye. Az emlődaganat biológiai viselkedését, agresszivitását több tényező előre jelezheti. Mind a kedvezőbb biológiai viselkedést mutató prognosztikai faktorok esetében, mind a kifejezett agresszivitás esetén a betegek számára előnyt jelent bevacizumab adása a paclitaxel mellé. Fontos azonban az is, hogy az úgynevezett hármass negatív (ösztrogén-, progeszteron- és HER-2-receptor-negatív) daganatok esetében – ahol a kemoterápián kívül terápiás lehetőségeink gyakorlatilag nincsenek – a kezelés bevacizumabbal való kiegészítése jelentheti az egyetlen továbblépési lehetőséget a betegek számára. A fiatal életkor, illetve az adjuváns kezelést követő korai relapsus szintén rossz prognózist jelent. Az e tulajdonságokkal rendelkező emlődaganatok igen gyors lefolyást mutatnak. A vizsgálat bizonyította, hogy mindezekben az esetekben is profitálhat a beteg bevacizumab-paclitaxel együttes adásából.

Mellékhatások

A VEGF-gátlók leggyakoribb ismert mellékhatásai a magas vérnyomás, a proteinuria, a thromboemboliás események és a fejfájás. A vizsgálatban a VEGF-gátló bevacizumab hozzáadásával szignifikáns különbséget csak a magas vérnyomás, proteinuria, fejfájás esetében

észleltek, azonban ezek megfelelő körütekintés és kezelés mellett a beteg életét nem veszélyeztették. Az infekció és a szenzoros neuropathia gyakoribb, de nem szignifikáns előfordulásában a hosszabb túlélés, így a többször alkalmazott kemoterápia, a hosszabb taxán-expozíció is szerepet játszhat.

Egy vizsgálatban több, metasztatikus emlőkarcinómában már bizonyítottan hatékony kemoterápiás és célterápiás szerrel együtt próbálták ki a bevacizumabot. Ramaswamy és munkatársai a heti kis dózisban alkalmazott docetaxel biztonságosságát és hatékonyságát tesztelték II. fázisú vizsgálatban (11). Perez és munkatársai a capecitabin-docetaxel kombinációt egészítették ki bevacizumabbal (12). A statisztikailag pozitív válasz készítette Millert és munkatársait arra, hogy egy III. fázisú vizsgálat (AVADO study) keretein belül – 736 beteget bevonva – háromhetente 100 mg/m² dózisban adott docetaxel mellett vizsgálják 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg bevacizumab-, illetve a placebokezelés hatékonyságát. Az eredményekről az ASCO-n (American Society of Clinical Oncology) 2008 májusában számoltak be a szerzők. A progresszióig eltelt időt illetően szignifikáns eredményt hozott a docetaxel és a 15 mg/ttkg dózisú bevacizumab kombinációja, de a teljes túlélésben egyelőre nem mutatkozik előny (az eredmények publikálás alatt).

Egy másik III. fázisú vizsgálatban (RIBBON-1) az áttétes emlőrákban szenvedők első vonalbeli kezelését – az antraciklinbázisú, taxant vagy a capecitabint – bevacizumabbal kiegészítve tesztelik a hatékonyságot és a biztonságosságot, mintegy 1200 beteg bevonásával.

A RIBBON-2 vizsgálat hasonló felépítésű, de ott nem antraciklinbázisú kombinációkat alkalmaznak.

A MO19391 jelzésű nagy, IV. fázisú vizsgálatban az emlődaganat kezelésében kiterjedten alkalmazott taxánok és a bevacizumab együttes alkalmazását figyelik és elemzik a biztonságosság szempontjából.

A monoklonális antitesttel végzett terápián kívül lehetőség van az endothelsejtek transzmembránreceptorainak gátlására is, ez döntően tirozinkináz-gátló molekulákkal érhető el. Több gyógyszerrel is bebizonyosodott, hogy angiogenezisgátló tulajdonságú, és hatásának kulcsa elsősorban ebben keresendő.

A tirozinkináz-gátlók hosszú sorát tanulmányozzák jelenleg is II. fázisú vizsgálatokban, metasztatikus emlőrákban (12); a bevacizumabon kívül a sunitinibbel és a pazopanibbal indultak III. fázisú vizsgálatok.

Összegzés

A metasztatikus emlőrák kezelése számtalan prognosztikai faktor függvénye, a mai napig komoly feladat az onkológus számára. A kemoterápia évek óta meghatározó szerepet játszik, de emellett a célzott kezelések és az angiogenezisgátlás is beépült a mindennapi gyakorlatba. A HER-2-pozitív daganatok terápiájában a hormonkezelésen kívül eredményesen alkalmazzuk a trastuzumabot (13). A különböző támadáspontú célte-

rápiák kombinálhatók egymással és kemoterápiával, de pillanatnyilag még vizsgálatok tárgyát képezi, hogy mely kombináció milyen prognosztikai faktor mellett és mennyi ideig nyújt előnyt a betegek számára (14).

A metasztatikus emlődaganat kezelésében új lehetőséget jelent az angiogenezis gátlása, lassítása a VEGF-gátló hatású monoklonális antitest, a bevacizumab segítségével, a mindennapi gyakorlatban egyelőre paclitaxellel kombinálva.

Az E2100 III. fázisú vizsgálat eredményei szerint az áttétes emlőrák első vonalbeli kezelésében a heti kis dózisban alkalmazott paclitaxelt kéthetente 10 mg/ttkg dózisban bevacizumabbal kiegészítve gyakorlatilag megkétszereződik a progresszióig eltelt idő a paclitaxel-monoterápiához képest (medián 11,8 vs. 5,9 hónap; HR: 0,60; $p < 0,001$) (10). Ismert, hogy a maga-

sabb VEGF-szint rosszabb prognózissal jár (2), ezért feltételezhető, hogy a gyorsabban növvő daganatok esetében terápiás előnyre számíthatunk. A bevacizumab terápiához való hozzáadásából különösen azok a betegek profitálhatnak, akiknek agresszív daganatát illetően limitáltak a kezelési lehetőségeink, vagyis a daganatsejtek felszínén sem hormon-, sem HER-2-receptor nem mutatható ki, így más célzott kezelésre nincs lehetőségünk. A mellékhatások száma és erőssége nem haladta meg az egyéb szolid daganatok bevacizumabkezelése során tapasztalt mértéket, újabb nem várt, nem ismert mellékhatás nem jelentkezett.

Várhatóan a tirozinkináz-gátló készítmények is hatékonynak bizonyulnak majd mind a HER-2-receptor, mind a VEGF-receptor intracelluláris alegységén, így bővítve kezelési lehetőségeinket.

IRODALOM

1. Drevs J. VEGF and angiogenesis: Implications for breast cancer therapy. *EJC* 2008;(Suppl6)6:7-13.
2. Konerding MA, Fait E, Gaumann A. 3D microvascular architecture of pre-cancerous lesions and invasive carcinomas of the colon. *Br J Cancer* 2001;18;84(10):1354-62.
3. Wildiers H, et al. Effect of anti-vascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11. *Br J Cancer* 2003;88(12):1979-86.
4. Marty M, Pivrot X. The potential of anti-vascular endothelial growth factor therapy in metastatic breast cancer: clinical experience with anti-angiogenic agents, focusing on bevacizumab. *EJC* 2008;44:912-20.
5. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
6. Epstein M, et al. HER2-overexpressing human breast cancer xenografts exhibit increased angiogenic potential mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF). *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl1):S143[abstract 570].
7. Cobleigh MA, et al. A phase I/II Dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:117-24.
8. Miller KD, et al. Randomised phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:792-9.
9. Relf M, et al. Expression of the angiogenic factors, vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 1997;57(5):963-9.
10. Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
11. Ramaswamy R. Phase II trial of bevacizumab in combination with weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients. *Clin Cancer Research* 2006;12:3124-9.
12. Harbeck N. Clinical data for anti-angiogenic agents in previously treated advanced breast cancer. *EJC* 2008;(Suppl6)6:14-20.
13. Blackwell K, et al. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2008;13(5):515-25.
14. Amar S. Treatment of metastatic breast cancer: looking towards the future. *Breast Cancer Res Treat* 2008. May 9. (Epub ahead of print).



III. ÉLETMÓDKONFERENCIA: A MUNKAHELYEK HATÁSA AZ EGÉSZSÉGRE

Időpont: 2008. november 12., 9.00–14.45.

Helyszín: Semmelweis Egyetem, Közegészségtani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

A programból:

A munkahelyi stressz hatása az egészségre – Kopp Mária

A háztartások és munkahelyek kémiai biztonsága – Major Jenő

A munkahelyi egészségfejlesztés lehetősége a genotoxikológiai monitor alkalmazása során – Tompa Anna

A sport szerepe a negatív ergonómiai hatások kivédésében – Pucsok József

A munkahelyi-otthoni zajártalom hatása a fizikai és szellemi teljesítőképességre – Ékes Erika

Környezeti és munka-egészségügyi kóroki tényezők az elhízás és a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában – Cseh Károly

Az egészséges táplálkozás lehetőségei a munkahelyeken – Martos Éva

Klimatikus hatások következményei a munkahelyeken – Páldy Anna

Az életmód mint az egészség fő társadalmi, gazdasági meghatározója – Makara Péter

A munkahelyek biztonságának jogi szabályozása, egészséges munkahelyek – Nagy Imre

További információ: Dr. Tompa Anna, e-mail: tomann@net.sote.hu